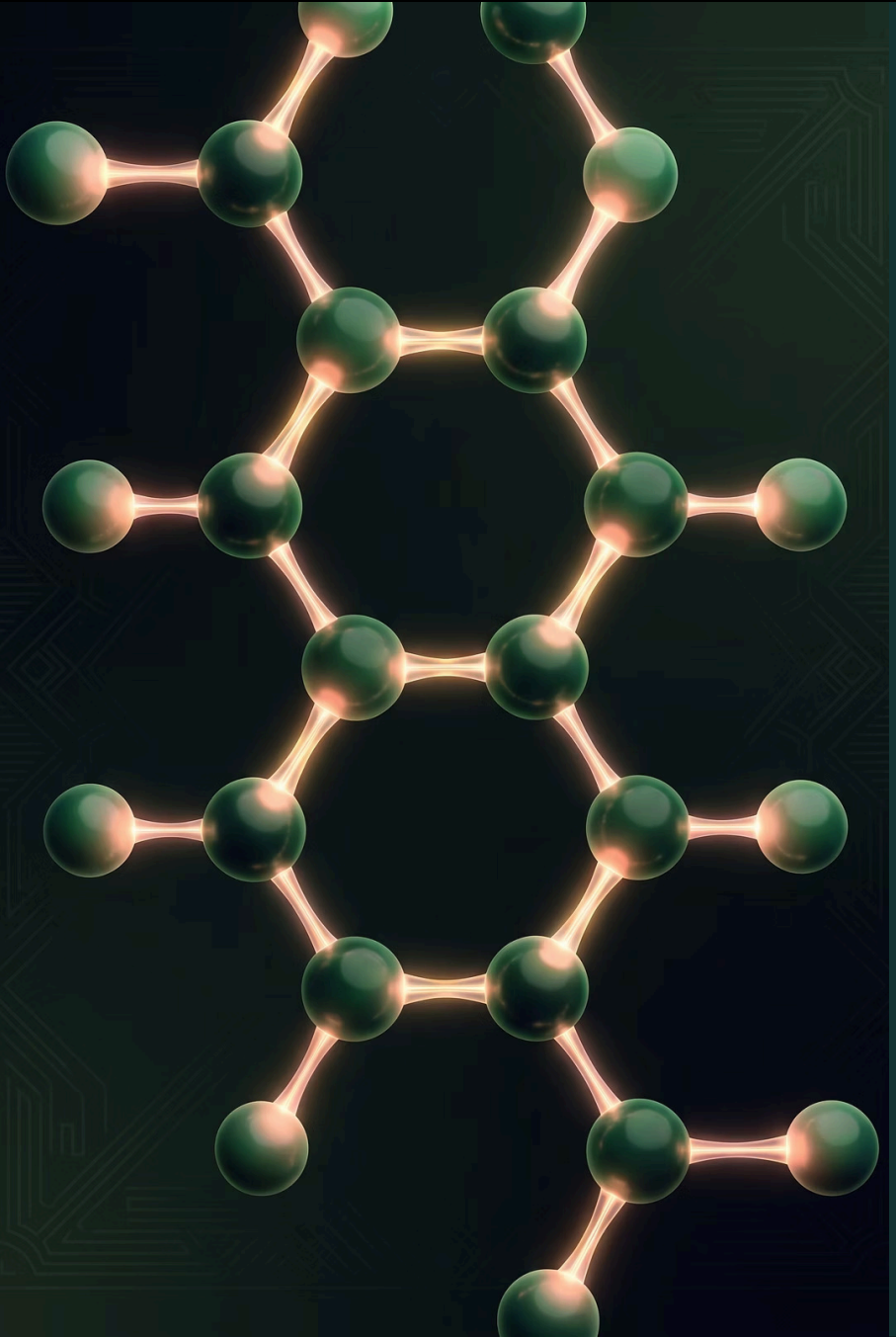
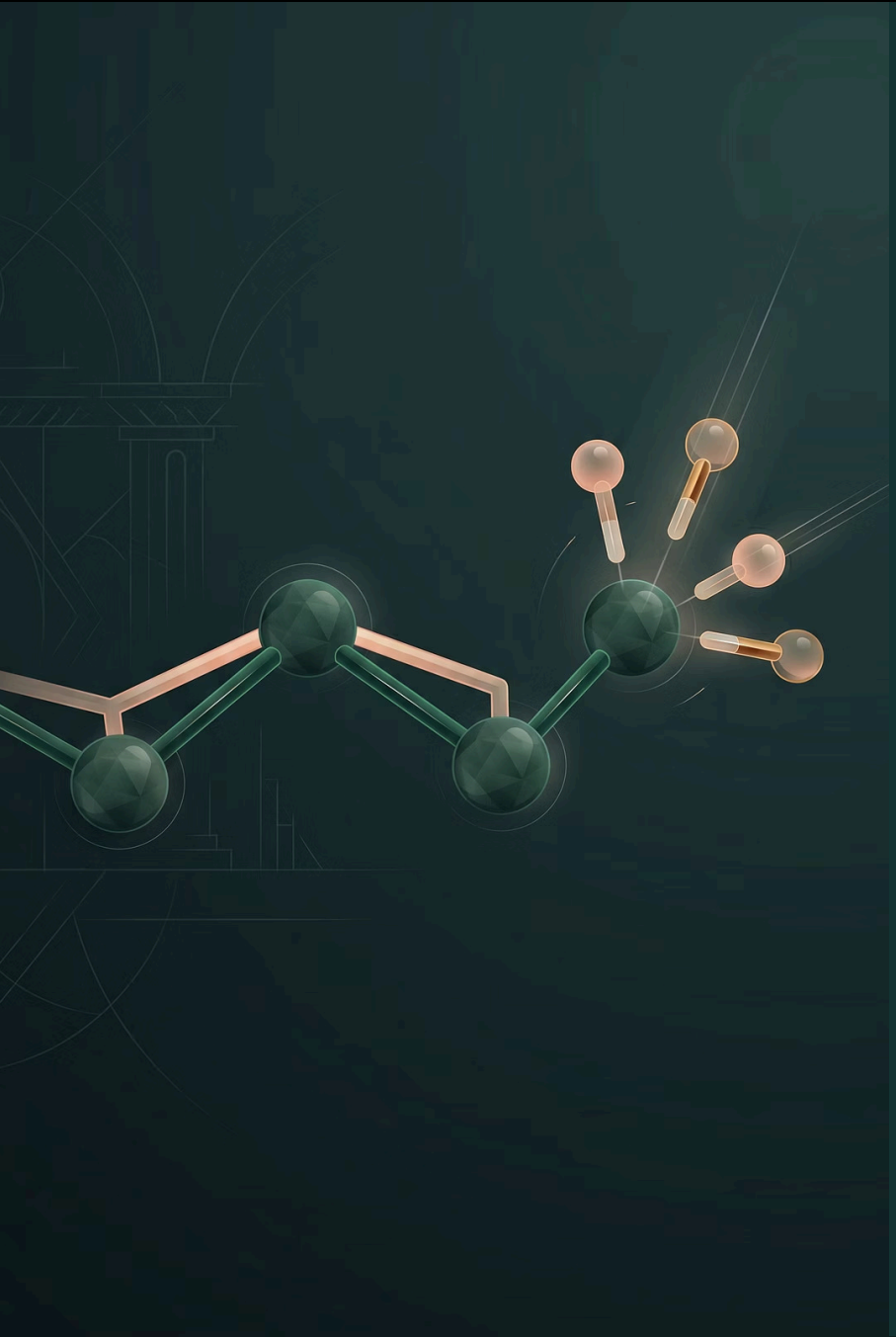


Claisen Kondensasyonu

Moleküler İnşanın Termodinamik ve Biyolojik Temelleri

Ders Sunumu · *Teradigma*



Karbon-Karbon Bağı: Neden Bu Kadar Kritik?

Moleküler İskelet

Bir molekülün iskeletini büyütmek, ona yeni işlevler kazandırmak ancak C-C bağlarının kurulmasıyla mümkündür.

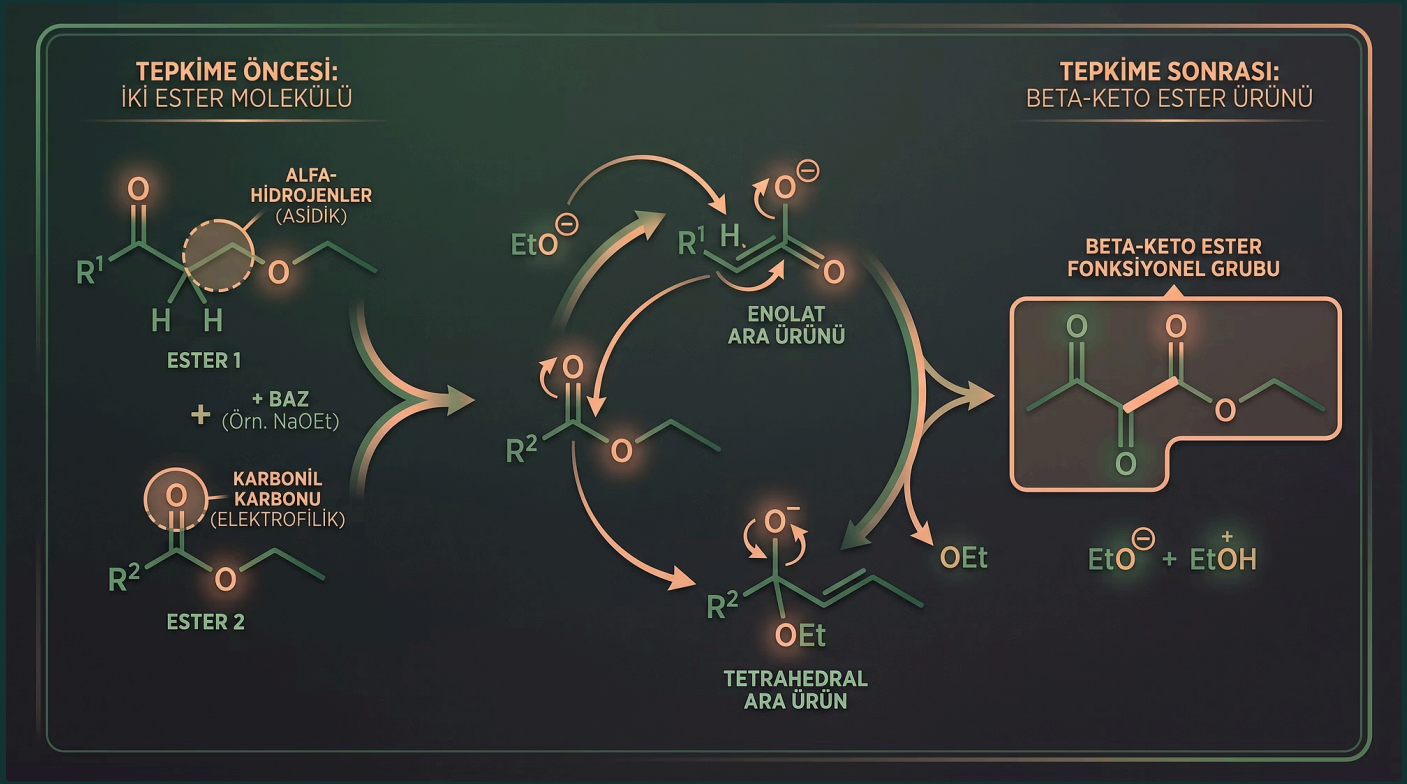
Temel Reaksiyon

Claisen kondensasyonu, bu bağı kuran temel reaksiyonlardan biridir.

Evrensel Strateji

Yağ asitleri, hücre zarları ve antibiyotikler — hepsinin ardında bu tek bağ kurma stratejisi yatar.

Claisen Kondensasyonu Nedir?



α-karbonunda asidik hidrojen taşıyan bir ester, güçlü bir baz varlığında başka bir ester molekülüyle reaksiyona girer ve **β-keto ester** oluşturur.

Reaksiyon Türü

Asil sübstitüsyon

Ürün

İki karbonil grubu arasında tek karbon atomu (metilen) barındıran beta-dikarbonil yapısı

Özellik

Bu yapı, molekülü hem asidik hem de yüksek reaktif kılar

Tarihsel Arka Plan

1

1863

Geuther, etil asetoasetat sentezi — ancak tam anlaşılamamış

2

1887

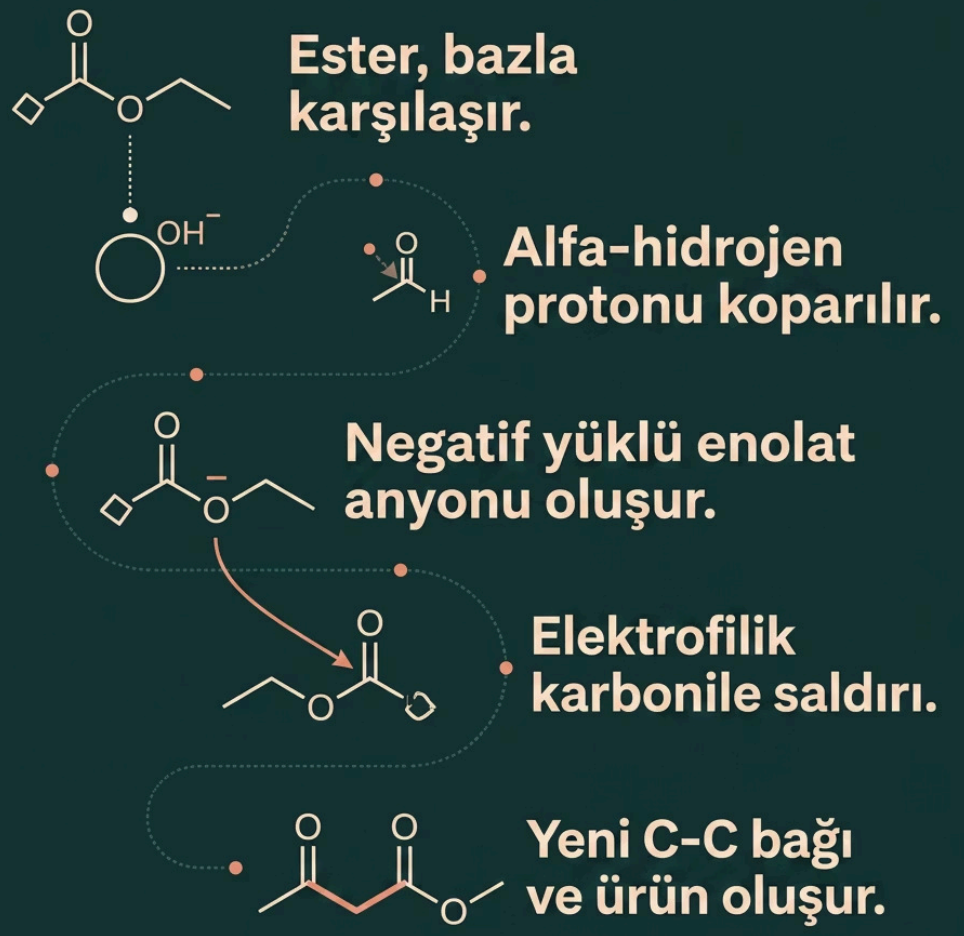
Alman kimyager Rainer Ludwig Claisen tarafından sistemli tanımlama

3

Claisen'in Katkısı

Reaksiyonu yalnızca ester kimyasıyla sınırlı tutmayıp ketonlar, nitriller ve diğer karbonil bileşiklerini kapsayacak biçimde genelleştirmesi

Reaksiyonun Kalbi: Enolat Anyonu



Bir ester molekülü, ortamdaki baz tarafından α-karbonundan bir proton koparılarak **enolat anyonuna** dönüştürülür.

> **Tefekkür Notu:** Negatif yük pozitif yüke doğru akar — bu bir "saldırı" değil, elektrostatik kanunlarla yönetilen bir çekim ve kavuşma halidir.

→ **Enolat:** Eksi yüklü, son derece reaktif bir ara ürün

→ Diğer esterin karbonil karbonu kısmi pozitif yük taşır → elektrofilik merkez

→ Enolat bu merkeze saldırarak yeni bir C-C bağı kurar

Mekanizma Adım 1 — Enolat Oluşumu

REAKTİF: ESTER ALFA-PROTON pKa: 24-25

ÜRÜN: ETANOL pKa: 16

Sodyum etoksit protonu koparıyor. Denge enolat oluşumunu desteklemiyor, ama az miktarda sürekli yenileniyor

pKa karşılaştırması: Ester protonu çok daha az asidiktir.

Baz (sodyum etoksit), esterin α-karbonundan bir proton koparır.

Esterlerin α-protonları

Zayıf asittir: pKa ≈ 24–25

Kullanılan baz eşleniği (etanol)

Daha zayıf bir asittir: pKa ≈ 16

pKa Farkının Sonucu

Denge enolat oluşumunu desteklemez; ortamda her an yalnızca çok küçük miktarda enolat bulunur

Dinamik Denge

Ancak bu az miktar yeterlidir — tüketilen enolat, denge prensibi gereği yeniden üretilir

Mekanizma Adım 2 — C-C Bağı Oluşumu

Az miktardaki enolat, diğer esterin karbonil karbonuna bağlanır.

01

Çift Bağ Açılması

Karbonil oksijeni üzerindeki çift bağ açılarak tek bağa dönüşür

02

Yük Oluşumu

Oksijen negatif yüklenir

03

Ara Ürün

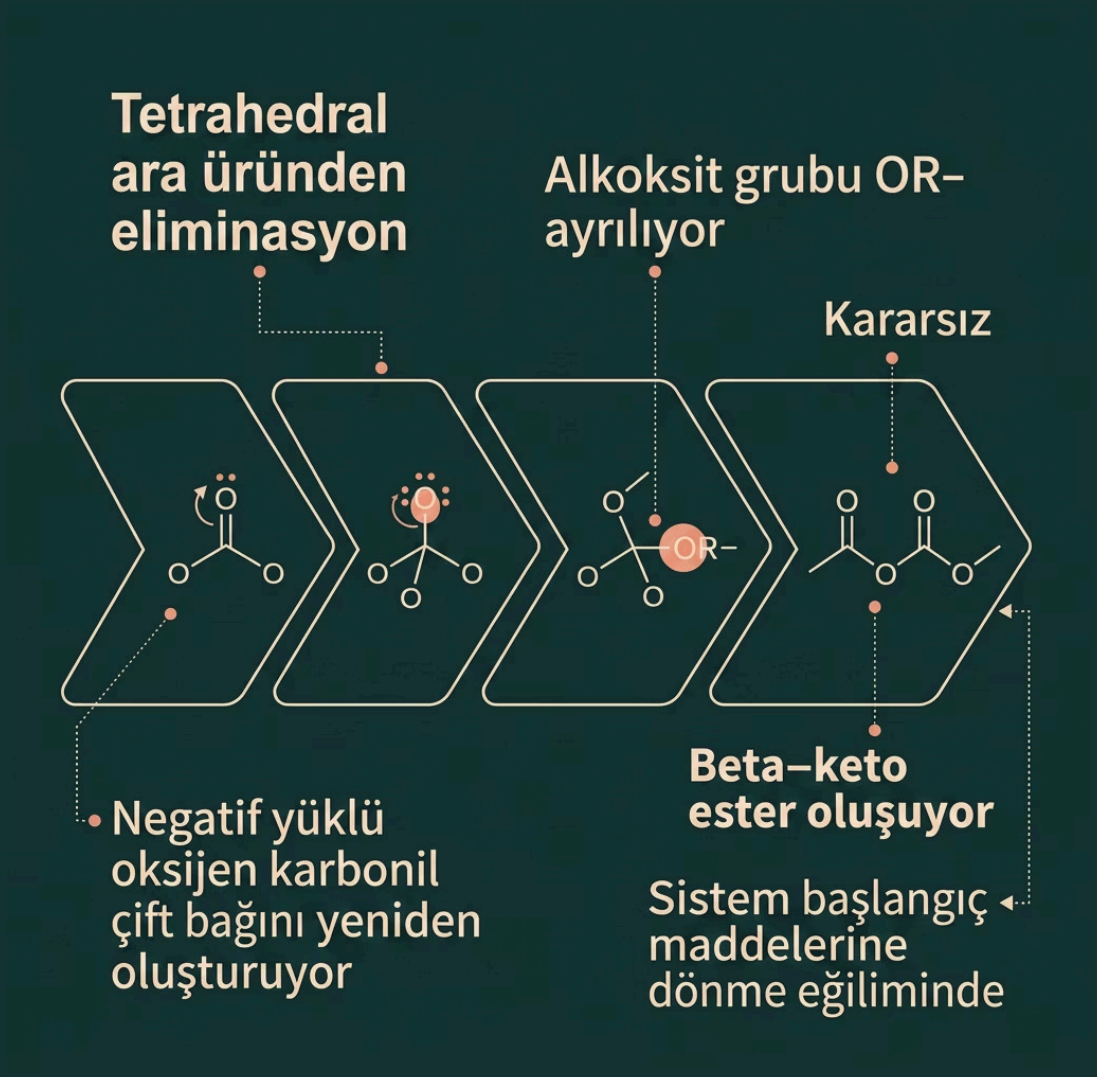
Dörtyüzlü (tetrahedral) kararsız bir ara ürün oluşur

04

Enerji Durumu

Bu adım da enerji açısından yokuş yukarıdır (ΔG > 0)

Mekanizma Adım 3 — Eliminasyon



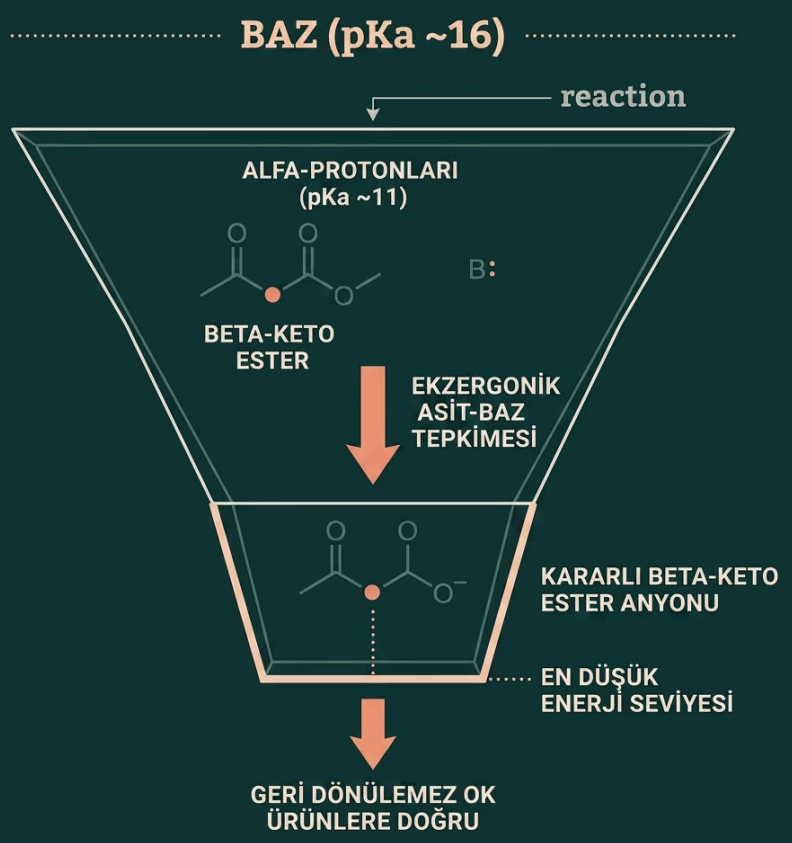
Tetrahedral ara üründeki negatif yüklü oksijen, karbonil çift bağını yeniden oluşturmaya çalışır.

→ Ester yapısındaki alkoksit grubu (OR^-) iyi bir ayrılan grup olarak molekülden kopar

→ Nötr hâlde bir β-keto ester ortaya çıkar

→ Ancak bu ürün kararsızdır; sistem hâlâ başlangıç maddelerine geri dönme eğilimindedir

Mekanizma Adım 4 — Termodinamik Kuyu



İki karbonil grubunun arasında sıkışan α-protonlar son derece asidik hale gelir: pKa ≈ 11

Hızlı Deprotonasyon

Ortamdaki baz (pKa ≈ 16), bu protonları çok hızlı koparır

Enerji Açığa Çıkması

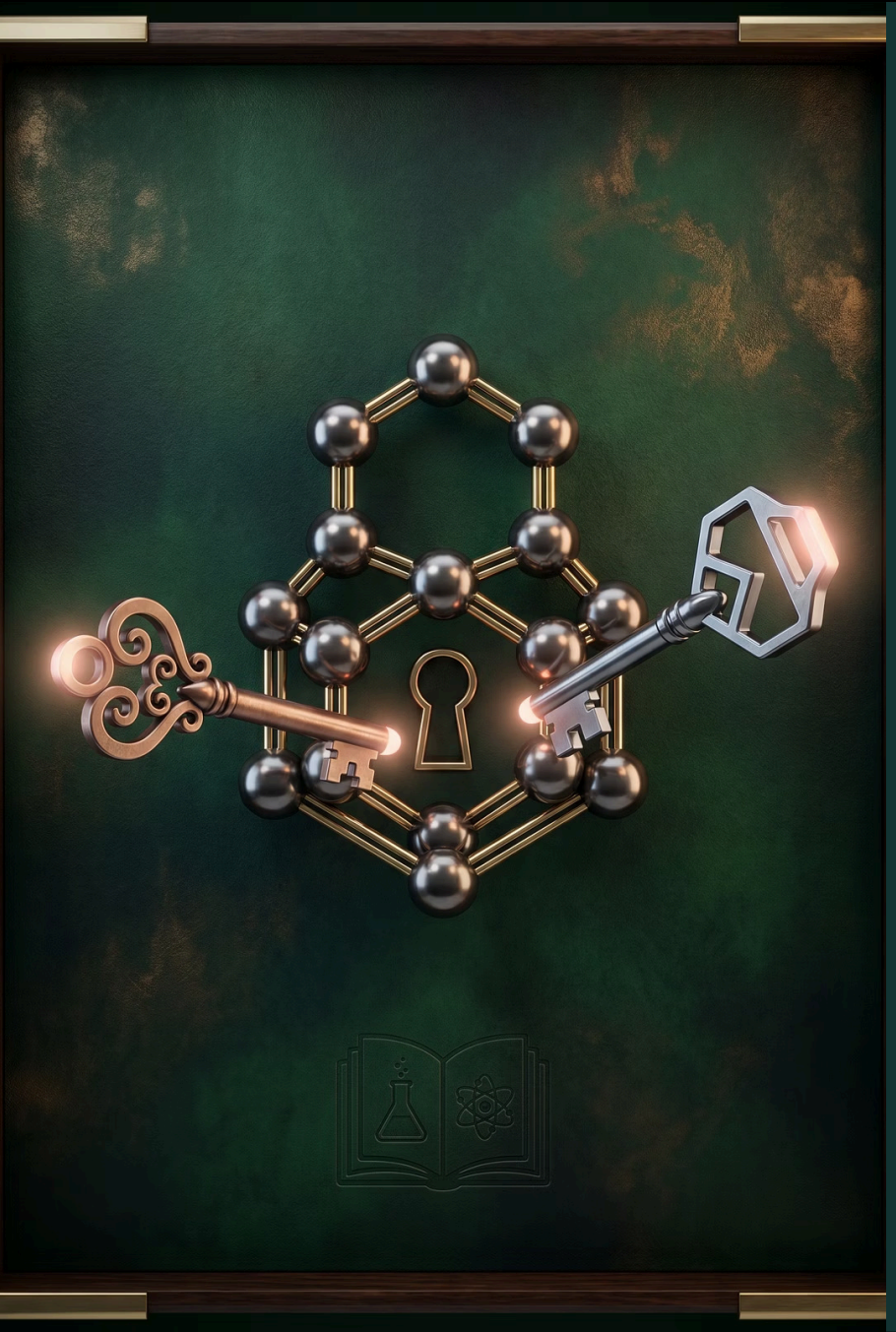
Bu asit-baz tepkimesi büyük enerji açığa çıkarır (ekzergonik)

En Kararlı Hal

Oluşan kararlı β-keto ester anyonu sistemin en düşük enerjili halidir

Geri Dönülemezlik

Reaksiyon geri dönülemez biçimde ürünlere doğru çekilir — "termodinamik kuyu" oluşur



Zorunlu Ön Koşul: En Az İki α-Hidrojeni

Reaksiyonun tamamlanabilmesi için ester molekülünde **en az iki α-hidrojeni** bulunması zorunludur.

Birinci Hidrojen

Enolatı oluşturmak için feda edilir (Adım 1)

İkinci Hidrojen

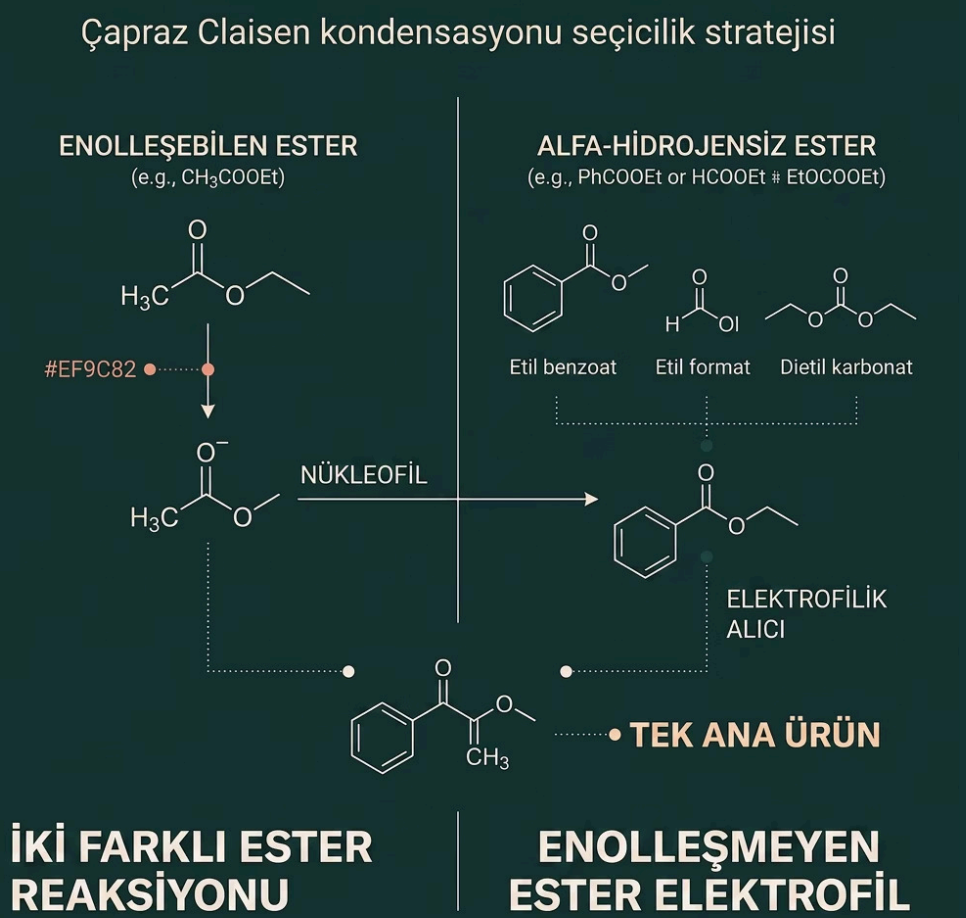
Termodinamik kuyuyu oluşturmak için feda edilir (Adım 4)

Tek α-Hidrojeni Olan Ester

Son deprotonasyonu gerçekleştiremez; ürün parçalanarak başlangıç maddelerine döner

> Bu kural, reaksiyonun rastgele değil; belirli bir sonuca ulaşmak için sıkı ön koşullara bağlı olduğunu gösterir.

Çapraz Claisen Kondensasyonu



İki **farklı** ester molekülünün reaksiyonu — ancak seçici olmak zorunda.

- Her iki ester de enollaşabilirse 4 farklı ürün karışımı oluşur → verimsiz
- **Çözüm:** Esterlerden biri hiç α-hidrojeni olmayan (enolat oluşturamayan) seçilir
- Etil benzoat, etil format, dietil karbonat → yalnızca "alıcı" (elektrofil) olarak görev yapar
- Böylece reaksiyon tek bir ana ürüne yönlendirilir; modern ilaç sentezlerinde vazgeçilmez bir strateji

Dieckmann Kondensasyonu: Halka Oluşumu

Claisen reaksiyonunun **molekül içi** versiyonu — kendi kuyruğunu ısıran bir zincir.

Başlangıç Maddesi

Aynı molekülün iki ucunda ester grubu bulunur (dikarboksilik asit esteri)

Mekanizma

Bir uç enolat oluştururken diğer uç elektrofilik merkez olarak davranır

Ürünler

5 veya 6 üyeli kararlı halkalar (siklopentanon, siklohekzanon türevleri)

Neden 5 ve 6 Üyeli Halkalar?

3–4 Üyeli Halkalar

Açısal gerginlik nedeniyle son derece kararsız

7 ve Üzeri Halkalar

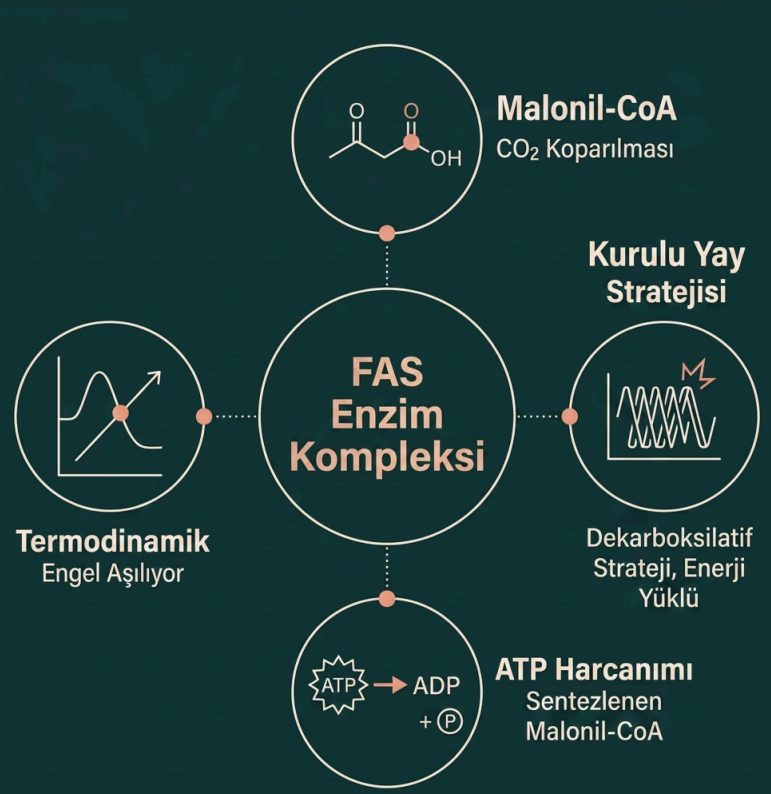
İki ucun birbirini bulma olasılığı azaldığından entropik engel yüksek

5 ve 6 Üyeli Halkalar

Hem termodinamik kararlılık hem kinetik oluşum hızı açısından en uygun yapılar

Dieckmann kondensasyonu, steroidlerin, alkaloitlerin ve birçok doğal ürünün halkalı iskeletini inşa etmek için temel bir yöntem olarak kullanılır.

Hücredeki Claisen: Yağ Asidi Sentezi



Hücreler, yüksek ısı veya yakıcı bazlar kullanamaz — bunun yerine iki strateji devreye girer.

Yağ Asidi Sentaz (FAS)

Devasa ve çok işlevli bir moleküler makine

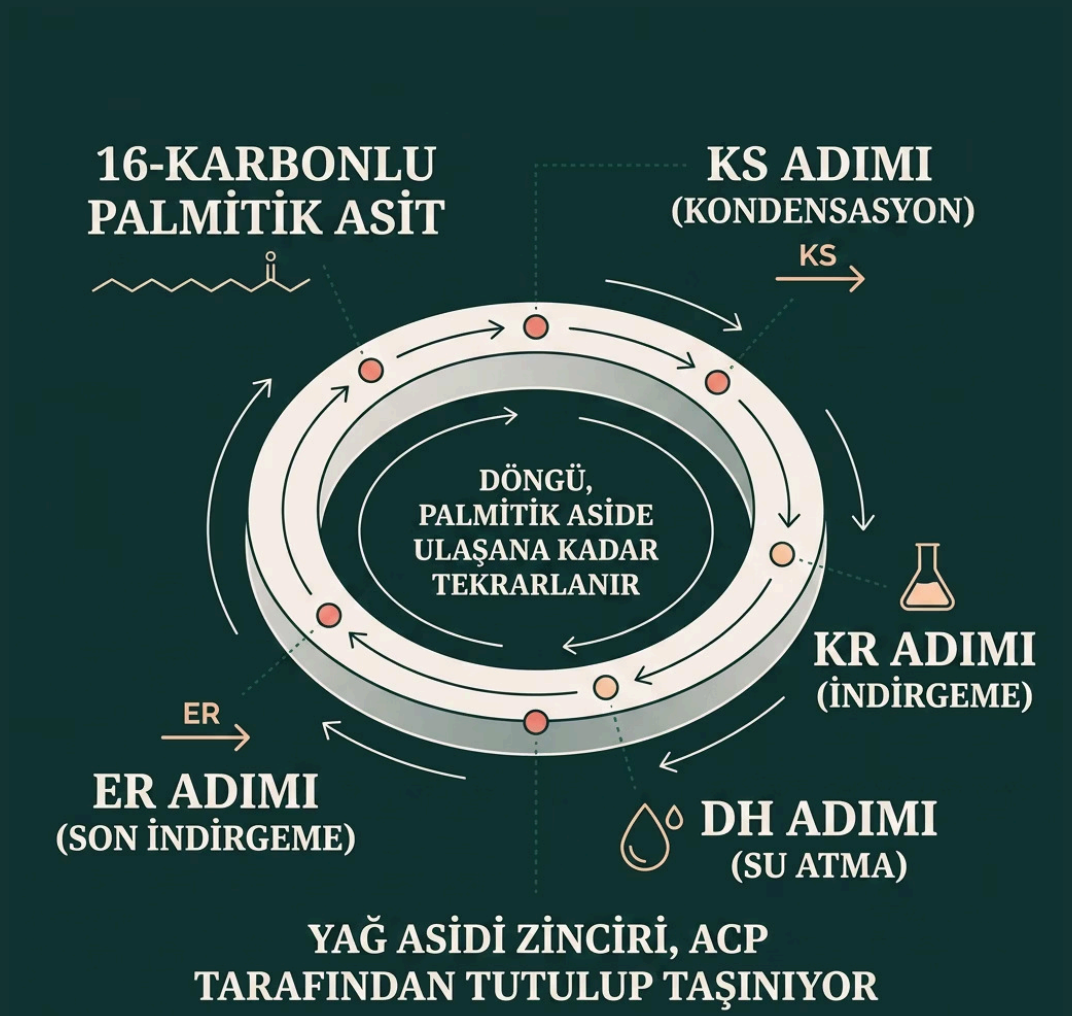
Dekarboksilatif Strateji

Malonil-CoA'dan CO_2 koparılmasıyla açığa çıkan enerji, termodinamik engeli aşar

Malonil-CoA

Daha önceki adımda ATP harcanarak sentezlenmiş ve adeta "kurulmuş bir yay" gibi enerjiyle yüklenmiştir

Açil Taşıyıcı Protein (ACP): Montaj Hattı Kolu



Büyüyen yağ asidi zinciri serbest dolaşmaz; ACP tarafından tutularak enzim boyunca taşınır.

Atomik ölçekte işleyen bu montaj hattı, hangi adımın hangi sırayla gerçekleşeceğini dikte eden bir planın varlığını yansıtır.

01

Kondensasyon (KS)

Yeni karbon birimi zincire eklenir

02

İndirgeme (KR)

Keto grubu indirgenir

03

Su Atma (DH)

Dehidrasyon gerçekleşir

04

Son İndirgeme (ER)

Tam doymuş zincir elde edilir

Termodinamik Tuzaktaki İnce Ayar

β-keto esterin pKa değeri (≈ 11), ortamdaki alkolün pKa değerinden (≈ 16) düşüktür — bu fark, "enerji kuyusunu" oluşturur.

Hassas Denge

Karbon atomunun elektron çekme gücü, oksijen atomunun bağ yapma kapasitesi ve pKa değerleri tam bu değerlerde olmak zorundadır

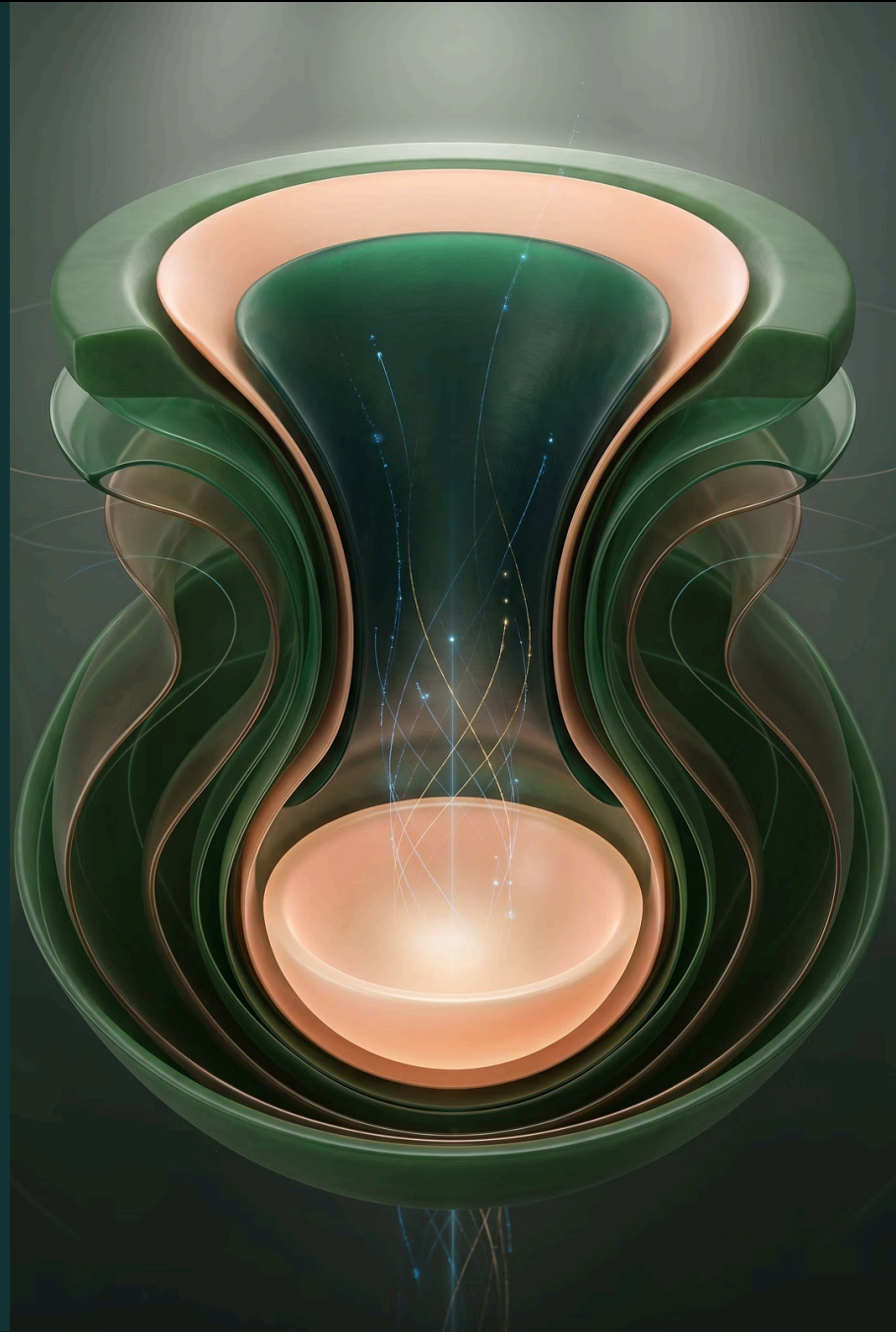
Kritik Eşik

Bu sabitler az farklı olsaydı enerji kuyusu oluşmaz, itici güç yetersiz kalır, reaksiyon geri dönerdi

Hayati Sonuç

Ne yağ asidi sentezi, ne hücre zarı inşası, ne de enerji depolaması mümkün olurdu

> Termodinamik yasalar, maddenin kendi kendine koyduğu kurallar değil; maddeye nakşedilmiş ve yaşamın inşasına hizmet eden bir "işletim sistemi" olarak çalışır.



Enzimlerin Hassas Konumlandırması: Tiyolaz

Tiyolaz enzimleri, reaksiyonu yürütecek atomları milimetrenin milyonda biri hassasiyetiyle konumlandırır.

> Enzim, "fail" değil; kendisine öğretilen hassas görevi kusursuzca yerine getiren bir görevlidir.

Oksianyon Çukuru

Kararsız tetrahedral ara ürünün negatif yükünü stabilize etmek için özel olarak biçimlendirilmiş yapı

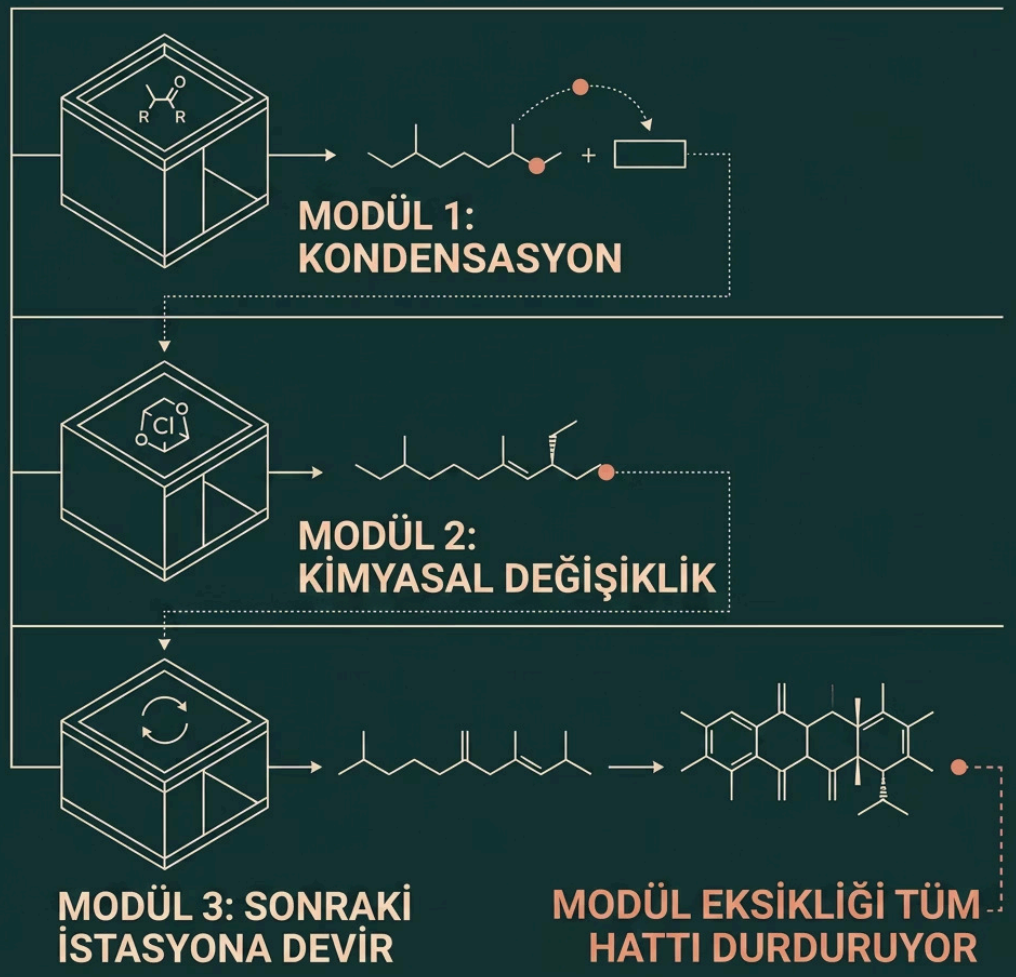
Kritik Hassasiyet

İçindeki amino asitlerin konumu o kadar kritiktir ki 0.5 Angstromluk bir sapma reaksiyonu durdurur

Kusursuz Tekrar

Bu hizalama, hücre içinde her saniye binlerce kez hatasız tekrarlanır

Poliketit Sentazlar: Moleküler Montaj Hattı



Eritromisin, tetrasiklin gibi antibiyotikler ve antikanser ilaçları, **PKS** adı verilen devasa enzim kompleksleri tarafından üretilir.

> Şuursuz protein molekülleri, üretilecek antibiyotiğin nihai yapısını ve biyolojik etkisini "nereden bilebilir"? Bu modüler dizilim, bir plandan haber vermektedir.

→ Sistem modüllerden oluşur; her modül büyüyen zincire belirli bir parça ekler

→ Her modül kendi kimyasal değişikliğini yapar ve ürünü bir sonraki istasyona devreder

→ Bir modülün eksikliği veya yanlış konumlanması tüm üretim hattını durdurur

Alchivemycin A: İnsan Zekasının Sınırında

2024 yılında kemoenzimatik yöntemle sentezi başarılan bu karmaşık doğal ürün, Claisen ve Dieckmann kondensasyonlarının doğadaki inceliğini gösteren güncel bir örnektir.

Kaynak

Streptomyces bakterisi tarafından üretilir; güçlü antibakteriyel özellikler taşır

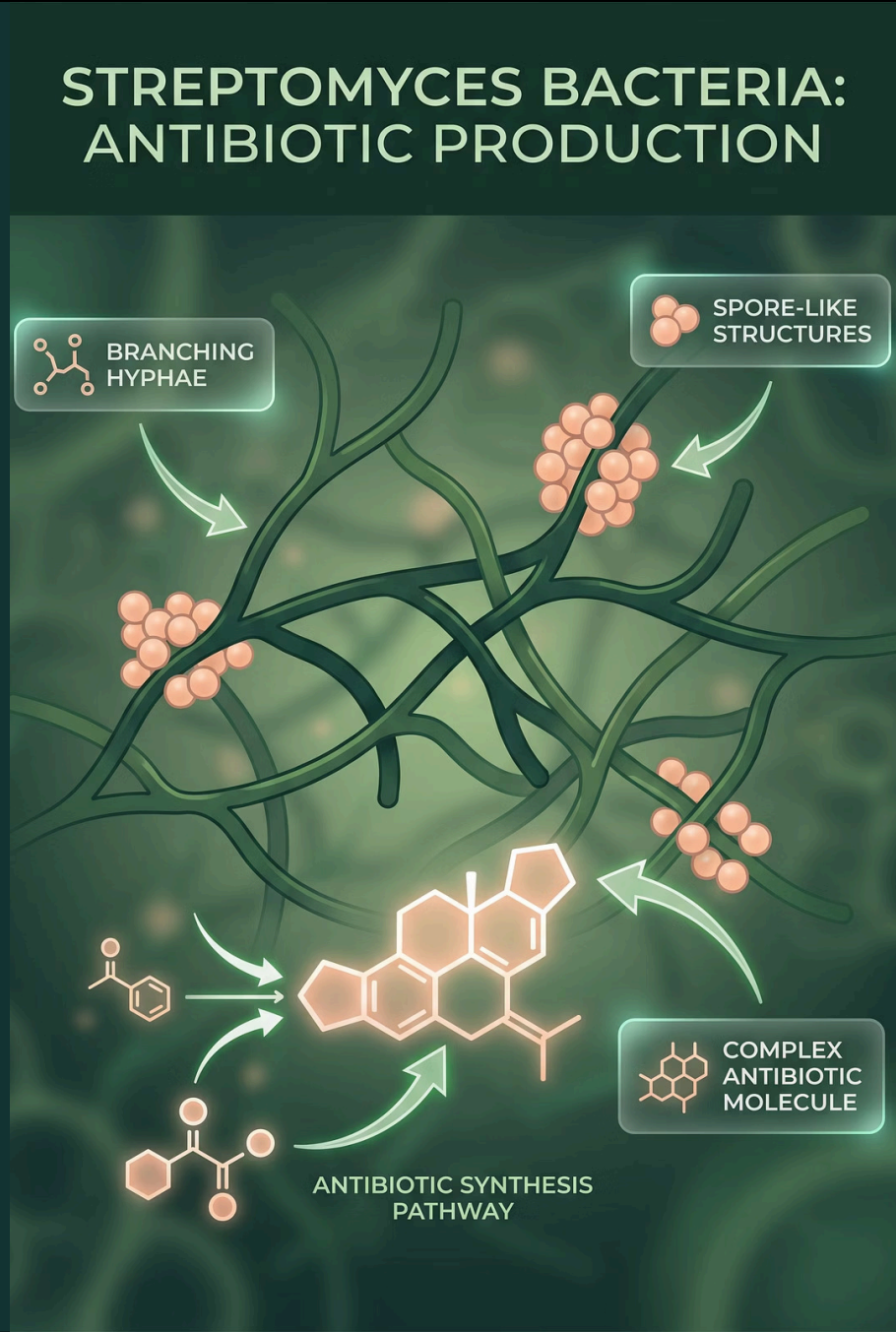
Yapısal Karmaşıklık

Yapısındaki karmaşık halka sistemleri, **Lacey-Dieckmann** kondensasyonuyla inşa edilir

İnsanlığın Sınırı

Yıllarca saf kimyasal yöntemlerle sentezlemeye çalışan insanlık, ancak doğanın enzimlerini taklit ederek başarıya ulaşabildi

> En ileri insan teknolojisi, tek bir mikroskobik hücrenin sentez kabiliyetine ulaşmakta zorlanmaktadır.



Sentez: Atomdan Hayata Uzanan Köprü

Claisen kondensasyonu, enerjinin maddeye, maddenin hayata dönüşüm yolculuğundaki en kritik kavşaklardan biridir.

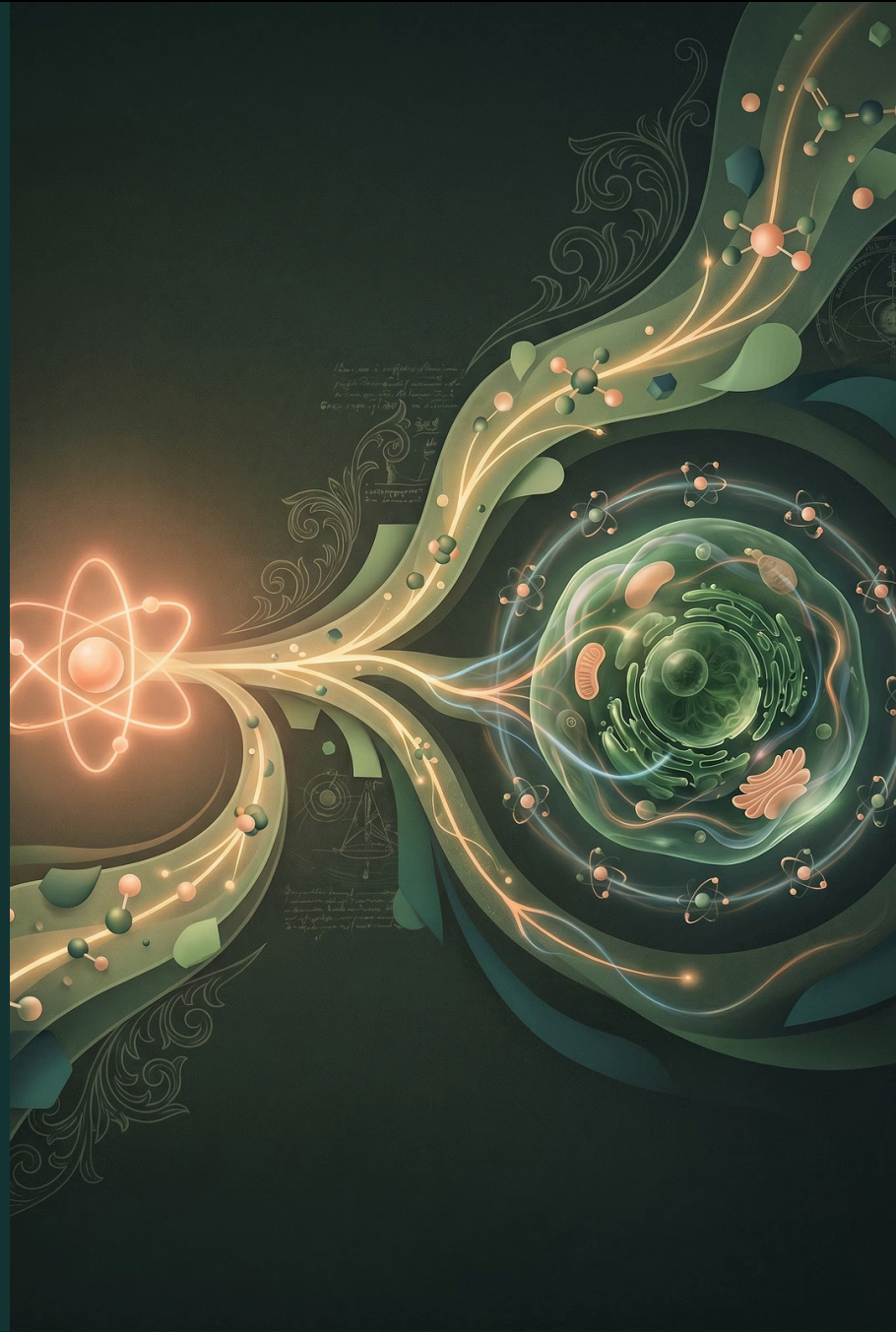
Laboratuvarda

Güçlü bazlar, yüksek ısı ve özel koşullar zorunludur

Hücrede

Aynı engeller, enzimler ve ATP/Malonil-CoA ile oda sıcaklığında, suyun içinde aşılır

Evrensel Temel

Hücre zarları, keton cisimleri, antibiyotikler — hepsinin temelinde bu tek bağ kurma mekanizması yatar

> Her elektron hareketi, her proton transferi, enzimlerin aktif bölgesindeki o milimetrik hizalama; tesadüfe, kaosa veya kör maddeye emanet edilemeyecek kadar hassas ve amaca yönelik bir sistemin parçasıdır.